

開心術中心筋保護法に関する実験的研究- ^{31}P -NMRによる心筋エネルギー代謝面からの分析-

著者	横山 和則
号	1589
発行年	1984
URL	http://hdl.handle.net/10097/19695

氏 名 (本籍) よこ やま かず のり
横 山 和 則

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 5 8 9 号

学位授与年月日 昭 和 5 9 年 9 月 5 日

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当

最 終 学 歴 昭 和 5 0 年 3 月
東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 開心術中心筋保護法に関する実験的研究——³¹P —
NMRによる心筋エネルギー代謝面からの分析—

(主 査)

論文審査委員 教授 堀 内 藤 吾 教授 松 沢 大 樹

教授 滝 島 任

論文内容要旨

現在、臨床面では低温と高カリウム心停止液冠灌流を主体として心筋保護が行なわれているが、その効果は虚血に伴って消費される心筋エネルギーレベルの低下を抑制することによる。しかし、長時間虚血においては心筋 viability の維持に限界があることから、さらに酸素添加を併用した報告がなされているがその有効性について統一した見解が出されていない。そこで、 ^{31}P -NMR（核磁気共鳴）法を用い、各種心筋保護下における虚血心筋の高エネルギーリン酸化合物を連続的に測定し、酸素加心筋保護法の評価を中心に検討を行なった。

対象および方法

家兎（体重 1.5 kg）を対象とし、無麻酔下に心摘出後ランゲンドルフ灌流に組み入れ、以下の 4 群に分けて 90 分虚血にした後、30 分再灌流を行なった。Ⅰ群；15°C 低温，Ⅱ群；15°C 低温および晶質性心停止液間歇的冠灌流（ $\text{K}^+ 23\text{mM}$ ， $\text{Po}_2 < 150\text{ mmHg}$ ），Ⅲ群；15°C 低温および酸素加晶質性心停止液間歇的冠灌流（ $\text{K}^+ 23\text{mM}$ ， $\text{Po}_2 > 600\text{ mmHg}$ ），Ⅳ群；15°C 低温および酸素加希釈血液間歇的冠灌流（ $\text{K}^+ 23\text{mM}$ ， $\text{Ht } 20\%$ ）。間歇的冠灌流は、各灌流液を虚血 0，30，60 分時にそれぞれ 15 ml ずつ 1 分以内に注入した。また本実験のランゲンドルフ灌流法は、大動脈カニューラ先端より 110 cm の高さに貯水槽を置いた定圧灌流で、灌流液を Krebs-Henseleit 液とし酸素 95%，炭酸ガス 5% の混合ガスを吹送して Po_2 600 mmHg 以上、液温 37°C にして用いた。使用した ^{31}P -NMR 装置は JNM-FX 270 で、測定条件は共鳴周波数 109.19 MHz，45 度パルス 1 秒くり返しの 480 回積算（1 回測定 8 分間）とし 10 分毎に連続測定した。さらに得られた NMR スペクトルよりアデノシン 3 リン酸（ β -ATP），クレアチンリン酸（CrP），無機リン（Pi）のシグナルを各化学シフトから同定し、その積水値を求めて定量化し、%コントロールで変化を表わした。また、心筋内 pH は、Pi と CrP（基準）間の化学シフト値を求め、予め校正した pH-化学シフト曲線より算出した。

検 索 結 果

Ⅰ群では、虚血直後より CrP，pH の急速な低下，ATP の緩徐な低下，Pi の急速な増加が見られ、虚血 90 分時では ATP 47%，CrP 2%，Pi 602%，pH 6.39 とエネルギーレベルおよび pH の著明な低下を示した。再灌流直後は、ATP 66%，CrP 103%，Pi 136%，pH 7.23 まで一時的に回復するが、同 30 分時では ATP 55%，CrP 81%，Pi 214%，pH 7.25 と再び低下傾向を示した。Ⅱ群では、CrP，pH の低下が抑制され、間歇的心停止液投与によりこれらの値

が一時的に増加する傾向を示した。ATPもコントロールより高いレベルを維持し、虚血90分時にはATP 118%, CrP 27%, Pi 473%, pH 6.91であった。再灌流後は、エネルギーレベルが軽度低下していたが、同30分時にATP 88%, CrP 83%, Pi 241%, pH 7.36となり比較的安定していた。Ⅲ群では、虚血によるCrP, pHの低下抑制がⅡ群より強く、間歇的心停止液投与による増加傾向も著明であった。ATPレベルはⅡ群より低下していたがほぼコントロールレベルを維持し、虚血90分時にはATP 100%, CrP 52%, Pi 283%, pH 7.14と良好な値を示した。再灌流後も良好な回復を示し、同30分時にATP 103%, CrP 100%, Pi 192%, pH 7.37となりほぼコントロールと同じレベルであった。Ⅳ群では、虚血におけるエネルギーレベルおよびpHの低下が著明であり、間歇的希釈血液投与によっても増加率は小さく、虚血90分時にATP 65%, CrP 19%, pH 6.75まで低下した。再灌流直後もATP 66%, CrP 72%, pH 7.09と回復が不良で、同30分時でもATP 58%, CrP 54%, pH 7.05と著明に低下していた。

考 察 お よ び 結 論

① ^{31}P -NMR測定法は、心筋内ATP, CrP, PiおよびpHを非侵襲かつ連続的に測定することが可能であり、各種心筋保護下の心筋 viability 評価の上で非常に有益であった。②15℃低温単独の心筋保護では、心筋エネルギーレベルおよびpHの低下は比較的早く、虚血時間の限界が90分前後と考えられた。③15℃低温および非酸素加晶質性心停止液使用群では、虚血における心筋エネルギーおよびpHの低下が有意に抑制されたが、再灌流後のATP, CrPレベルから再灌流障害が認められた。④15℃低温および酸素加晶質性心停止液使用群では、虚血・再灌流を通してほぼコントロールと同じエネルギーおよびpHレベルを維持し最も良好な回復を示した。このことから、従来の心筋保護法に加え心停止液に酸素を添加することが心筋エネルギー保存効果を有意に高め、再灌流障害の予防に役立っていることが認められた。⑤しかし、酸素添加法として血液を用いた場合には、虚血・再灌流を通し心筋エネルギーレベルおよびpHの著明な低下がみられ回復が不良であった。その原因として、低温における血液の特性や血中電解質組成の関与が考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

開心術中心筋保護の効果判定方法は、心臓外科領域の重要な課題の1つであり、従来より臨床或は実験的研究の中で多種多様な因子が取り上げられ、検討が行なわれている。これを大別すると、1) 心機能因子特に左室機能から見た評価、2) 代謝面から見た心筋保護効果の判定、3) 心筋の形態学的変化から見た評価、となろう。

本研究では阻血心停止下での心筋のエネルギー代謝の推移、および冠血流再開後の回復過程を連続的に観察し、特にATPの動き、心筋内pHを中心に評価を試みたものである。そのために、従来生化学の分野を中心に応用されて来た nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR) を用いP-31核の測定 (^{31}P -NMR) を行ない、各種条件下での阻血心停止～再灌流におけるエネルギーリン酸物質の経時的変化を、摘出心モデルを用いて分析したものである。

本法による心筋の viability の評価については、1977年以降散見されてはいるが、比較的長時間の阻血に対して心筋保護の観点から評価を試みたものは殆どなく、本論文の特徴ともなっている。

本論文では4群について比較的検討を行なっている。即ちI群の心筋局所冷却、II群：晶質性高K心停止使用群、III群：II群の心停止液に酸素を加えた群、IV群：冷却血液心停止液使用群、である。I、II群は日常の臨床に用いられて来ている心筋保護手段であり、III、IV群も同様ではあるが、III群では心筋冷却時において僅かに存在する好気性代謝を酸素を加えることで補強しようとするものであり、IV群では、酸素供給に加えて、発生が予測される心筋浮腫に対処すべく血液を用い膠質浸透圧を保持せんとするものである。

これら4群についての比較ではIII群で、ATPレベルおよび心筋内pHが90分阻血心停止から再灌流の過程における連続測定で、明らかに良好に維持された。これは低温下においても、好気性代謝を確実に保つことが有用であることを示す所見といえよう。又IV群の血液心停止液を使用した群での評価については、至適温度の問題をも含め方法論的検討が必要であり、本論文においてその可否を論ずることは出来ないが、心筋温15°Cという条件下では、酸素加晶質心停止液の優位性は示されたといえよう。

^{31}P -NMRにより、低温下における心筋への酸素供給の有用性を解析した研究は本研究以外に未だ見られず、またこのことが心臓外科臨床の向上に直結するという意味でも、学位論文として学位を授与するにふさわしいと判断される。